Nicht für den Austausch

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Breslau
Direktor: Professor Dr. Staemmler

Vitamin A-Mangel und Keimdrüsen

(Versuche an Ratten)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades in der Medizin bei der Hohen Medizinischen Fakultät der Schlesischen Friedrich-Wilhelm-Universität zu Breslau

Vorgelegt von

Hieronymus Hermann Küttner

Cottbus

1940

Gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Falkultät der Universität Breslau

Referent: Professor Dr. Staemmler
Dekan: Professor Dr. Gottron

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Sonderabdruck aus der „Frankfurter Zeitschrift für Pathologie".
54. Band. 1939/1940.
Verlag von J. F. Bergmann in München.

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Breslau.
(Direktor: Prof. Dr. M. Staemmler).

Vitamin A-Mangel und Keimdrüsen.[1]
(Versuche an Ratten.)

Von

H. Küttner.

Mit 9 Abbildungen im Text.

Der verhältnismäßig hohe Gehalt der Sexualdrüsen an Vitamin A ist schon seit langem bekannt. 1921 konnten amerikanische Forscher *(Evans, Bishop* und *Sure)* den Nachweis erbringen, dass zwischen Vitamin A und den Fortpflanzungsorganen besondere Beziehungen bestehen. Dabei hat es sich gezeigt, dass nur bei normalem Vitamingehalt der Nahrung eine richtige funktionelle Tätigkeit dieser Organe eintreten kann *(Abderhalden).*

Die Versuche von japanischen Autoren *(Nakajahashi* und *Saiki* 1923*)* haben dann zum ersten Male einwandfrei den Zusammenhang zwischen Keimdrüsenatrophie und Vitamin A-Mangel aufgezeigt und so die verschiedensten Beobachtungen *Glanzmanns, Matills, Kennedys* u. a. m erhärtet. Eine grössere Arbeit zu dieser Frage verdanken wir *Sherman* und *Macleod*, die junge Tiere mit verschiedenem Futter ernährten, die einen niedrig, die anderen hoch an Vitamin A. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen zeigte sich besonders in der Fortpflanzung. Zwei Weibchen, die sehr wenig Vitamin A erhielten, brachten überhaupt keine Nachkommen zur Welt, während zwei Weibchen mit günstiger Ernährung in der gleichen Zeit 110 Junge warfen. Auf einem Fehlen des Fortpflanzungsvitamins E konnte die Störung nicht beruhen, da Weizenkeimling im Überfluss im Futter vorhanden war.

Von *Sure, Evans* und *Mason* ist ebenfalls nachgewiesen worden, dass der A-Faktor neben dem eigentlichen Fortpflanzungsvitamin für die Generationsvorgänge eine bedeutende Rolle spielt. Nur in 22% aller Kopulationen werden bei A-avitaminotischen Tieren lebendige Junge erzeugt. Histologisch fand *Mason* eine Degeneration des Keimepithels.

Es hat sich dabei herausgestellt, dass alle die Fortpflanzungsstörungen, die bei Vitamin A-Mangel auftreten, durch Vitamin E nicht zu beseitigen sind.

Genauere histologische Untersuchungen über Veränderungen der Geschlechtsdrüsen verdanken wir besonders den Untersuchungen von *Simnitzky, Eckstein* und *Yamasaki*. Sie fanden sowohl Riesenzellen, wie auch an Stelle der Spermien syncytiales Gewebe in Hoden von Vitamin A-frei ernährten Ratten.

Alle diese Arbeiten und Untersuchungen beschränken sich jedoch meist darauf, entweder Beziehungen zwischen den Sexualorganen und Vitamin A oder

[1] Mit Unterstützung der Deutschen Forschungs-Gemeinschaft.

Schädigungen der Keimdrüsen durch Vitamin A-Mangel festzustellen. In der Literatur finden sich aber fast kaum Feststellungen, ob überhaupt und inwieweit solche geschädigten Organe wieder funktionstüchtig werden können, wenn Tiere hinterher wieder unter ganz normalen Bedingungen ernährt werden. Diese Frage hat aber meines Erachtens einen recht grossen Wert, besonders dann, wenn es gestattet sein soll, Rückschlüsse auch auf den Menschen in dieser Beziehung ziehen zu dürfen.

Im Rahmen einer grösseren Versuchsreihe, die das Ziel hat, den Einfluss äusserer Lebensbedingungen auf Funktion und Bau der Keimdrüsen zu studieren, wurde vor allem gewissen Genussgiften (Nicotin, Coffein, Alkohol), anderen Giften (Blei, Jod) sowie der Ernährung Aufmerksamkeit geschenkt. Neben der Prüfung des allgemeinen Hungerzustandes hat eine solche des Einflusses des Vitaminmangels zu erfolgen. In dieser Versuchsreihe sollen im Rahmen der vorliegenden Arbeit

1. die von *Saiki*, *Nakajahashi* und *Myasaki* in der *Guggisbergschen* Klinik durch Vitamin A-Mangel erzielten Resultate nachgeprüft und erweitert und

2. festgestellt werden, ob und in welchem Maße eine Regenerationsfähigkeit des Keimdrüsenepithels, das durch den Vitamin A-Mangel geschädigt wurde, möglich ist.

Hierbei ist naturgemäß wichtig, zunächst einmal die von *Saiki* und anderen vorgenommenen Versuche zu wiederholen und eine Stadieneinteilung des Verlaufes der Schädigung zu treffen, um Anhaltspunkte dafür zu gewinnen, in welchem Stadium der Keimdrüsenschädigung das betreffende Tier im Augenblick des Einsetzens der normalen Ernährung sich befindet, um dann rückschliessend feststellen zu können, welches Stadium der Keimdrüsenschädigung reparabel bzw. irreparabel ist.

Versuchsanordnung.

Es wurden zu den Versuchen im ganzen 52 weisse Ratten gewählt. 26 Männchen und 26 Weibchen. Das Alter der Tiere wurde insofern ausser Acht gelassen, als eben nur ausgewachsene, geschlechtsreife und gesunde, kräftige Tiere verwendet wurden, deren Anfangsgewichte bei den weiblichen Tieren zwischen 150 und 190 g, bei den männlichen zwischen 100 und 150 g schwankten. Die weiblichen Tiere waren also im Durchschnitt wohl älter als die männlichen, die letzteren noch nicht voll ausgewachsen, aber schon geschlechtsreif.

Sämtliche Tiere kamen in Einzelkäfige aus Draht, deren Boden ebenfalls aus einem Drahtgeflecht bestand. Um Anhaltspunkte über das Verhalten und Gedeihen sämtlicher Tiere bei natürlicher Ernährung zu erhalten und eventuell auch um nicht geeignete und kranke Tiere zu entfernen, wurden alle Tiere während des ersten Monats gleichmäßig mit dem in unserem Laboratorium üblichen Futter von Weissbrot mit Milch und Gemüsezutat ernährt und beobachtet. Die Erfahrung hat uns gezeigt, dass die Ratten bei dieser Fütterung gut gedeihen und eine normale Fruchtbarkeit aufweisen. Was die Methodik von Ernährungsversuchen anbelangt, so möchte ich noch kurz die sogenannte biologische Wertigkeit der dabei verwendeten Nahrungsstoffe streifen.

Funk hat im ersten Teil seines Werkes eine in dieser Hinsicht aufschlussreiche Zusammenstellung der Bedürfnisse der einzelnen Tierarten durchgeführt. Sie berücksichtigt allerdings vor allem den Vitaminbedarf, würdigt aber auch die Wertigkeit der Eiweisse usw. in richtiger Weise. Übereinstimmend weist *R. Berg* vor allem erneut auch auf die unbedingte Notwendigkeit einwandfreier Salzgemische hin, sowohl was Qualität wie auch Quantität anbelangt.

Am geeignetsten in dieser Hinsicht erschien uns die von *Osborne* und *Mendel* angegebene Vitamin A-freie Diät, da sie ausser Vitamin A alle anderen, für die Ratte notwendigen Bestandteile enthält. Sie setzt sich aus folgenden Einzelkomponenten zusammen:

1. Casein 18%
2. Maisstärke 76%
3. Salzgemisch nach *Osborne* und *Mendel* 4%
4. Hefe 2%.

Die einzelnen Bestandteile wurden von der Firma *Merck*, Darmstadt, geliefert. Da demnach in dieser Kostform ausser Vitamin A alle anderen Vitamine in genügender Menge vorhanden sind, muss angenommen werden, dass die im folgenden beschriebenen Veränderungen ausschliesslich auf Kosten des fehlenden Vitamin A zu setzen sind. Die einzelnen Bestandteile wurden im angegebenen Gewichtsverhältnis mit Wasser zusammen gegeben und den Tieren in Form von flachen Kuchen verabreicht. Dabei wurde darauf geachtet, dass stets genügend Futter im Käfig war. Ausserdem bekamen die Tiere Wasser nach Belieben. Während der Versuchsdauer wurden sämtliche Tiere ständig kontrolliert und in Abständen von etwa 10 Tagen gewogen. Tiere, die während des Versuches erkrankten und Zeichen schwerer Störung des Allgemeinbefindens boten, wurden getötet und an ihre Stelle neue, vorher 1 Monat kontrollierte Tiere nachgesetzt. Die toten Tiere wurden sofort seziert, die Organe in Formalin fixiert. Tiere, die spontan in der Nacht gestorben waren und am Morgen schon Fäulniserscheinungen zeigten, wurden nur mit bestimmter Reserve zur Beurteilung herangezogen. Neun Tiere (fünf Männchen, vier Weibchen) wurden nach 5monatigem Versuch wieder auf normale Kost gesetzt; an ihnen sollte die Regenerationsfähigkeit des Keimdrüsengewebes geprüft werden. Sie wurden in Abständen von je 1 Woche getötet.

Verhalten der Tiere während des Versuches.

Nach Versuchsbeginn konnte man nach ganz kurz dauernder Ablehnung der Nahrung beobachten, dass die Tiere das Futter annahmen. Nach etwa 1—2 Wochen war schon bei einzelnen Tieren ein gewisses Nachlassen der Beweglichkeit zu beobachten, das später noch weiter zunahm. Die Tiere wurden teilnahmsloser und uninteressierter. In weiterer Versuchsdauer konnte selbst das Heranbringen eines gesunden Tieres das Interesse des Tieres nicht erwecken. Im Vaginalabstrich der weiblichen Tiere trat nach etwa 3—4 Wochen das Dauerschollenstadium (von dem noch später die Rede sein wird) in den Vordergrund. Wenn auch bisweilen einige Leukocyten im Abstrichbild erschienen, so kann doch gesagt werden, dass fast durchweg das Dauerschollenstadium nach etwa 3—4 Wochen auftrat. Nach etwa 5 Wochen begann bei den Tieren das Fell glanzlos und struppig zu werden, verbunden mit leichtem Haarausfall, besonders in der Bauchgegend. Ungefähr zu demselben Zeitpunkt trat bei den weiblichen Tieren (bei den männlichen etwas später) am inneren Augenwinkel etwas trockenes Sekret auf, dabei begannen die Lidhaare auszufallen. Im

weiteren Verlauf kam es zu Rötung und Entzündung der Lider. Bei mehreren Tieren schloss sich daran eine Schwellung und Trübung der Hornhaut an, die in Hornhautgeschwüre überging. Selbstverständlich waren all diese Erscheinungen bei den einzelnen Tieren nicht gleich stark und schwer. Auch traten sie niemals zu gleicher Zeit auf. Bei den männlichen Tieren konnte man überhaupt grundsätzlich ein etwas späteres Einsetzen dieser Symptome beobachten.

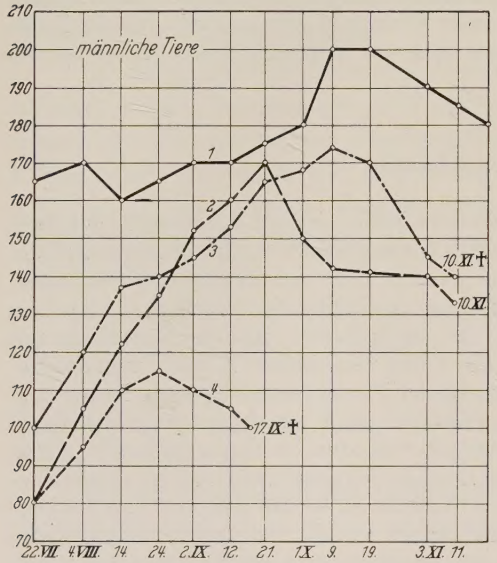

Abb. 1.

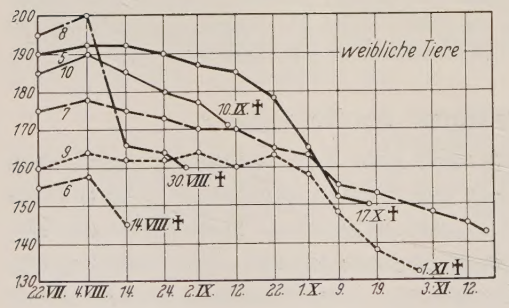

Abb. 2.

Abb. 1 und 2. Gewichtsverlauf während der Vitamin-A-freien Ernährung.

Sehr instruktiv ist das Verhalten der Gewichtskurven bei den einzelnen Tieren, wie an einigen Beispielen die graphische Darstellung in Abb. 1 und 2 zeigt.

Trotz der den Tieren ungewohnten und unnatürlichen Ernährung stieg die Gewichtskurve bei den männlichen Tieren (die jünger als die Weibchen waren) zunächst teilweise stark an. Die Tiere 5, 6, 2 erreichten während der Vitamin-A-freien Ernährung sogar das Doppelte ihres Gewichtes vom Beginn der Versuche. Wenn auch bei den weiblichen Tieren die Gewichtszunahme nicht so rapid vor sich ging, so stieg sie doch anfangs auch etwas an. Diese änderte sich aber nach mehrwöchiger Versuchsdauer. (Beim Männchen nach 4—10 Wochen, beim Weibchen meist schon früher.) Nach kurzem Stillstand bzw. auch ganz spontan kam es teilweise zu rapidem Gewichtsabfall, der parallel zu den sich verstärkenden und allmählich sich voll ausgebildeten Symptomen der Avitaminose ging.

Wie schon erwähnt, wurden Tiere, die einen schwerkranken Eindruck machten, getötet. Ausser bei Tier 1 und 15 fand sich bei den Tieren 10, 9 und 27, die unvorhergesehen starben, makroskopisch und mikroskopisch keine nachweisbare Todesursache. Bei Tier 15 zeigt sich bei der Sektion ein die Trachea in ihrem mittleren Drittel verschliessender, rundlicher, weisslicher Ballen, der aus Nahrungsbestandteilen zusammengesetzt war. Bei Tier 1 fanden sich stark vergrösserte Nieren mit subcapsulär durchscheinenden weisslichen Pünktchen, sowie eine nekrotische Cystitis. Histologisch stellte es sich heraus, dass es sich hier um eine Pyelonephritis handelte.

A. Sektionsbefund bei den männlichen Tieren.

Je nach der Versuchsdauer konnte man eine fortschreitende, dem Gewichtsabfall parallellaufende Abnahme des Fettpolsters und eine schlaffe Beschaffenheit der Muskulatur beobachten. Bei den Tieren, die sich noch im Gewichtsanstieg befanden, zeigte das Fett nicht mehr die gesunde, weisslichgelbe Farbe, sondern hatte ein mehr graues, aufgequollenes Aussehen angenommen. Es fühlte sich teigig und schwammig an. Die inneren Organe boten im Vergleich zu den Organen gesunder Tiere vielleicht eine gewisse Verkleinerung und Schlaffheit.

Im Magen fanden sich bei fast allen Tieren einzelne feste, stark verfilzte Haarballen. Im Plattenepithelanteil des Magens zeigten sich makroskopisch in fast allen Fällen grössere oder kleinere weissliche Epithelverdickungen, die wallartig einen makroskopisch vertieften Epitheldefekt umgaben. Genauer wurden von mir Magen, Nieren, Lungen, Blase und Hoden histologisch untersucht, wenn auch die Untersuchung der Hoden als Kernpunkt dieser Arbeit im Vordergrund stand.

Bis auf Ratte 1 boten sämtliche *Nieren* keinen pathologischen Befund. Bei der Ratte 1 fand sich das typische Bild der Pyelonephritis im akuten Stadium: Man sieht in zahlreichen Sammelröhrchen verschiedener Markkegel zahlreiche Leukocyten, die sich auch in den oberen Harnkanälchen finden. Im Gebiet der Nierenrinde sieht man zahlreiche Abscesse. Die Schleimhaut des Nierenbeckens ist teilweise zerstört und nekrotisch. Ein ähnliches Bild findet sich auch in der Blase und in den Ureteren, so dass man hier von einer aufsteigenden Infektion der Harnwege sprechen kann.

Bei den übrigen Tieren zeigte das Epithel der Nierenbecken oft deutliche Verdickung mit Verhornung und Abschilferung der oberen Lamellen. In etwa 20% der Fälle fand ich ausserdem im Lumen und in den obersten Epithelschichten Parasiten, wie sie bei Ratten häufig vorkommen.

Magen: Im Drüsenteil konnte ich in keinem Falle irgendwelche Veränderungen im Sinne einer Entzündung oder Geschwürsbildung feststellen. Im Plattenepithelanteil findet sich eine deutliche Epithelverdickung mit stellenweise starker Verhornung, in deren Zentrum bisweilen ein deutlicher Epitheldefekt ohne entzündliche Reaktion vorhanden war. Der Epitheldefekt reichte etwa bis zur muscul. int. Diese Veränderungen sind bereits von *Albin Cox* und anderen beschrieben worden, sie sind nicht spezifisch für die Avitaminose (*Büchner*, *Siebert* und *Malloy*).

Bösartige Neubildungen, die sich nach Angaben von *Sakai* und *Fujimaki* aus derartigen Hyperkeratosen entwickeln sollen, waren nicht nachzuweisen. Auch fehlten eindeutige, präcanceröse Stadien, in denen das Epithel schon die Neigung zum atypischen Tiefenwachstum bekundet hätte. Da alle Versuche von verhältnismäßig kurzer Dauer waren, ist damit nichts über spätere Folgezustände ausgesagt.

Lungen: Die Lungen sind in fast allen Fällen unverändert. Bisweilen findet man mäßige Epidermisierung und Verhornung des Bronchialepithels, aber keine Geschwüre. Häufig finden sich auch peribronchiale Lymphocytenanhäufungen, wie sie aber auch in der normalen Rattenlunge oft beobachtet werden können.

Blase: In den meisten Fällen findet sich eine deutliche Verhornung des Übergangsepithels sowie Parasiten.

Hoden: Die stärksten Veränderungen finden sich zweifellos in den Keimdrüsen. Schon nach einer Versuchsdauer von 1½—2 Monaten konnte man feststellen, dass diese Organe eine makroskopisch wahrnehmbare Verkleinerung gegenüber den Hoden normaler Tiere aufwiesen. Die Konsistenz der Hoden besonders bei Tieren, die längere Zeit im Versuch standen, ist eigenartig schwammig und porös. Die Samenblasen und Nebenhoden sind ebenfalls verkleinert.

Mikroskopisch: Ganz allgemein kann man nach Durchsicht der Präparate sagen, dass Veränderungen im Hoden zu finden sind, die den von *Glanzmann*,

Saiki und anderen beschriebenen entsprechen. Angefangen bei beginnender Degeneration der Spermien bis zur stärksten Atrophie und hochgradigster Verödung der Kanälchen finden sich die mannigfachsten Bilder und Übergänge, so dass es mir als notwendig erscheint, eine Einteilung in die einzelnen Hauptstadien der fortschreitenden Degeneration und Atrophie zu treffen. Selbstverständlich wird es immer Abweichungen von diesem Schema geben, besonders da es ja zur Genüge bekannt ist, dass einzelne Tiere länger gegen den Vitamin A-Mangel resistent sind, weil sie entweder konstitutionell widerstandsfähiger sind oder weil ihre Vitaminreserven grösser sind. Generell kann jedoch gesagt werden, dass die folgende Einteilung für die Mehrzahl der Tiere gilt. Der zweite Grund, eine solche Einteilung zu treffen, liegt darin, dass für den zweiten Teil der Arbeit, bei der ich über die Regeneration und Restitution der durch Vitamin A-Mangel geschädigten Hoden berichten will, eine solche Einteilung unumgänglich notwendig ist.

Stadieneinteilung.

I. Beginnende Degeneration der Samenfäden.
II. Stadium der Riesenzellen.
III. Spermatogonienstadium.
IV. Sertolistadium.

Zu I: Dieses Stadium tritt ungefähr 1—1½ Monate nach Versuchsbeginn auf, auch wenn äusserlich und im Verhalten des Tieres ausser einer allmählich zunehmenden Teilnahmslosigkeit noch keine typischen Symptome der A-Avitaminose vorhanden sind. Man findet histologisch Bilder, die noch sehr stark an den normalen Hodenaufbau erinnern. Im Übersichtsbild imponiert höchstens eine gewisse Weite der Känälchen, sowie eine, in manchen Bezirken stärker, in anderen weniger stark ausgeprägte spärlichere Bevölkerung mit Samenzellen. Wir sehen hier zum Teil eine mangelhafte Ausreifung der Spermatiden zu Spermien, eine Abstossung unreifer Zellen ins Lumen. Man vermisst teilweise Vermehrungsvorgänge und Ersatz für abgestossene Spermien. Da schon bei gesunden Tieren die Menge der in Reihen und Sträusschen noch festsitzenden Spermien ausserordentlich schwankt und im einzelnen Hoden selbst der Befund von Gesichtsfeld zu Gesichtsfeld sehr stark wechselt, da physiologischerweise oft ganze Kanälchen ihre ausgereiften Spermien zu gleicher Zeit abgeben und ausstossen und auf diese Weise neben vollen Kanälchen ganz leere entvölkerte Kanälchen vorhanden sind, ist die Grenze zur Norm sehr schwer zu ziehen. Die Kanälchen erscheinen oft weit, die Keimepithelschicht erscheint aufgelockert, die an sich mit halbmondförmig angeordnetem Chromatin ausgestatteten Kerne der Spermatiden scheinen vermehrt zu sein.

Goette hält diese Zustände nicht für pathologisch. Sie sollen seiner Meinung nach fliessende Übergänge zu den Reizwirkungen bilden, welche wir in einer starken Ausstattung der Kanälchen mit spermatogenetischem Epithel sehen und welche auch in einer Veränderung der Verhältniszahl der einzelnen Zellformen

zueinander infolge von gesteigerten Reifungsvorgängen bestehen können. Desquamation der Spermatiden, wie sie in einzelnen Fällen hier zu beobachten sind, darf aber wohl schon als Störung gedeutet werden, vor allem wenn ihre Produkte nicht stäbchenförmige Spermienköpfe, sondern dunkle, kommaförmige und verkürzte Gebilde darstellen. Solche Bilder finden sich in diesem Stadium, allerdings neben Befunden, die man noch als normal deuten kann.

Zu II. Ungefähr nach 1½ Monaten ändert sich jedoch das Bild ganz ausserordentlich. Es kommt, und zwar recht plötzlich, zur Entwicklung des Stadiums II *(Riesenzellenstadium)*. Äusserlich kann man an den Augen des Tieres das Auf-

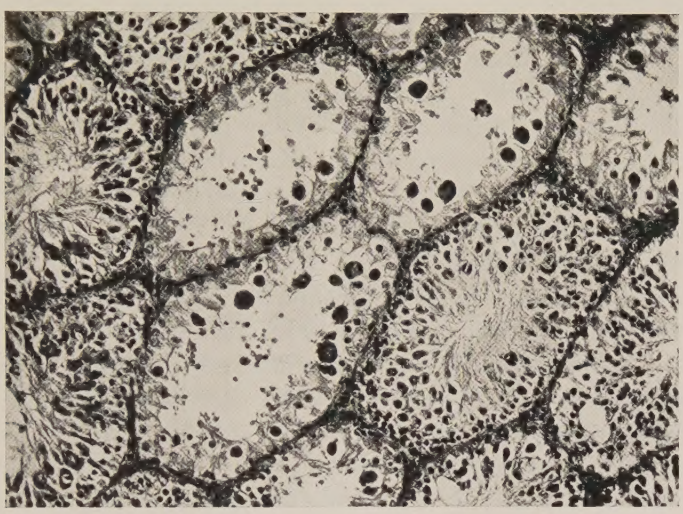

Abb. 3. Hoden. Stadium der Riesenzellen.

treten von trockenem Sekret am inneren Augenwinkel beobachten, in vielen Fällen läuft dazu parallel ein Struppigwerden des Felles. Die Gewichtskurve steigt aber immer noch an.

Histologisch bietet sich folgendes Bild: Es treten, zuerst vereinzelt, dann immer stärker werdend, Riesenzellformen auf, die von anderen Autoren auch als Symplasmen bezeichnet werden. Ich möchte aber doch den Namen Spermatidenriesenzellen beibehalten, weil dieser Ausdruck das Bild dieser Riesenzellen am besten wiedergibt.

Gemeinsam ist diesen Fällen im ausgebildeten Stadium neben einer fast völligen Einstellung der Bildung von reifen Samenfäden das Auftreten von degenerativen Zellformen, besonders der Vorstufen der Spermien und zwar sowohl von Spermatocyten wie von Spermatiden. Die Unterscheidung der Herkunft der pathologischen Zellen ist nicht immer möglich. Die bei dem vorliegenden Schädigungsgrade zu beobachtenden Riesenzellen aus spermatogenetischem Epithel sind in der Literatur wohlbekannt *(Cordes, Maximow, Stieve, Borst, Kraus)*. *Takahajashi* hat bei seinen Versuchen mit Exstirpation des abdomi-

nellen Grenzstranges diese Riesenzellbildungen gefunden, desgleichen *R. Maatz* nach Abklemmung der Art. spermatica.

Auch *Yamasaki* fand bei A-Avitaminose im Hoden eigenartige Riesenzellen in den Kanälchen. Seinen Beobachtungen nach treten die Riesenzellen nicht bei einfachem Hunger auf, so dass er in dieser Veränderung eine spezifische Störung durch die qualitativ ungenügende Nahrung erblickt. Dieser Ansicht kann nicht beigepflichtet werden, da die Riesenzellbildung auch, wie eben erwähnt, bei verschiedenen anderen Schädigungen entstehen können (nach Angaben von *Maximow* bei Hodenatrophie ohne Vitamin A-Störung, bei Nebennierenexstirpation, nach *Herxheimer* bei Röntgenbestrahlung). Tatsächlich treten sie in allen den Fällen auf, in denen eine Schädigung der Hoden eingetreten ist. Auch *Rössle* hat bei seinen Versuchen, in denen er Hunden Testikelpräparate verfütterte, diese Zellen gefunden. Nach *Guggisberg* treten sie zur Zeit der Rückbildung auf, also auch unter physiologischen Verhältnissen, sobald Wachstumsstörungen sich an den Keimdrüsen bemerkbar machen.

Die Riesenzellen scheinen aus den Spermatogonien oder aus Spermatocyten zu entstehen, vielleicht durch Hemmung der Protoplasmateilung bei noch vorhandener Proliferationsfähigkeit und damit Weiterentwicklung des Kernes, wodurch die Riesenzellenkerne das Aussehen der Spermatidenkerne haben *(Di Biasi)*. Es erscheint mir nicht sehr wahrscheinlich, dass sie durch Zusammenklumpung von Spermatiden, wie *Maatz* es annimmt, entstehen, da sich histologisch nirgends ein Anhaltspunkt dafür findet. Die beschriebenen Zellen übertreffen an Grösse die der Spermatiden um ein Vielfaches. Sie sind rund und enthalten bis zu 25 und mehr Kerne, die ungefähr dem Bild der Spermatidenkerne entsprechen. Die Kerne, die zentral etwas eingedellt erscheinen und bei denen später das Chromatin halbmondförmig und sichelförmig an der Peripherie des Kernes angeordnet ist, wodurch das Bild von Siegelringkernen entsteht, liegen oft perlschnurartig angeordnet an der Peripherie der Riesenzelle. Die sichelförmige Anordnung des Chromatins weist stets auf den baldigen Zerfall des Kernes hin. Die Kerne färben sich leicht blau, das Protoplasma schwach blaurot. Meistens liegen die Riesenzellen in der Lage der Spermatiden, aber bisweilen finden sie sich auch im Zentrum der Kanälchen.

Bei Betrachtung von Abb. 3 fällt aber eine Tatsache besonders ins Auge. Man sieht in ihr in den drei mittleren Kanälchen zahlreiche Riesenzellen bei fast vollständigem Fehlen von generativem Epithel. Die Randbezirke bestehen fast nur aus Sertolizellen, deren schaumiges und schlieriges Protoplasma ins Lumen vorstösst. Die Spermatogonienschicht ist verschwunden. In den beiden zur Hälfte getroffenen Kanälchen im unteren Bildabschnit sieht man dagegen einzelne Riesenzellen bei einem noch vorhandenen Saum von Spermatogonien, die übrigen Kanälchen zeigen nur geringe Degeneration des Epithels und lassen Riesenzellen vermissen.

Es ist anzunehmen, dass nach Verschwinden der Riesenzellen im ersten Fall sofort das Endbild des Sertolistadiums erreicht ist, während in den anderen

Kanälchen die Schädigung erst über das Spermatogonienstadium in das Sertolistadium übergeht. Der zweite Fall ist, bei Durchsicht aller Präparate, bei weitem der häufigere.

Wie sind diese beiden gleichzeitig zu beobachtenden Befunde in Einklang miteinander zu bringen?

Es ist bekannt, dass im normalen Hoden der Reifungsprozess und die folgende Abstossung reifer Samenzellen launisch die einzelnen Kanälchen ergreift und epidemisch über den Hoden hinwegzieht.

Die einsetzende Schädigung würde also die verschiedensten Kanälchen in den verschiedenen Stadien der Reifung und damit wechselnder Empfindlichkeit treffen. Kanälchen, deren Zellen erst in der Ausreifung begriffen sind, würden vielleicht schwerer getroffen werden, als Kanälchen, deren Ausreifungsprozess am Ende ist.

Natürlich finden sich auf dem ganzen Wege bis zu den Kanälchen des Nebenhodenkopfes die Riesenzellen abgeschleppt. Dabei können aber die Speicher des Nebenhodenkopfes noch mit normalem Inhalt gefüllt sein, wenn es auch in den Hoden schon von pathologischen Gebilden wimmelt. Andererseits kann aber auch der Nebenhodenkopf von Spermien leer sein.

Wie verhält sich nun das interstitielle Gewebe des Hodens? Die meisten Autoren haben dieses Gewebe als normal befunden. In meinen Befunden habe ich in zwei Fällen aber doch eine deutliche Zunahme des Zwischengewebes gesehen. Das Zwischengewebe war deutlich verbreitert, es sieht aufgequollen aus, die Zahl der Fibrocyten und der *Leydigschen* Zellen scheint vermehrt zu sein. Dabei ist die Ansicht *Simnitzkis* nicht abzulehnen, dass das Zwischengewebe als eine Art von Resorptionsorgan für die Zerfallsprodukte der spermatogenetischen Zellen anzusehen ist. In den weiter fortgeschrittenen Stadien mit erhöhter Zerstörung des generativen Epithels, wovon noch später die Rede sein wird, nimmt das Zwischengewebe deutlich zu.

Zu III. Als nächstes schliesst sich an dieses Stadium das Spermatogonienstadium an.

In den verschiedensten Gesichtsfeldern finden sich im ausgebildeten Zustande keinerlei Riesenzellen mehr. Sie sind restlos verschwunden. Im Übergangsstadium findet man noch vereinzelte Spermatiden, die im eigentlichen Spermatogonienstadium vollkommen fehlen. Wie der Untergang der Riesenzellen vor sich geht, lässt sich nicht feststellen. Man findet keine Zelltrümmer, das Protoplasma der Riesenzellen scheint sich sehr schnell aufgelöst zu haben. Es besteht natürlich die Möglichkeit, dass die sichtbaren Kerne der Spermatiden Reste der zugrunde gegangenen Riesenzellen sind. Es fehlen jedoch vollkommen die Bilder, die uns über den Auflösungsprozess einer Riesenzelle Aufschluss geben könnten. Ein Teil von ihnen ist wahrscheinlich auch über den Nebenhoden abtransportiert. Im Lumen der Kanälchen findet sich eine fädige, sich schwach mit Eosin färbende Substanz. In der Peripherie der Kanälchen liegen

meist regelmäßig zweizeilig angeordnete kleine Zellen mit stark dunklem Kern und wenig Protoplasma, vom typischen Aussehen der Spermatogonien (Abb. 4).

Zwischen diesen, meist noch näher der Kanälchenmembran gelegen, sieht man grosse blasse Zellkerne mit einem oder mehreren Kernkörperchen, deren Protoplasma ein Syncytium bildet und wolkig unscharf begrenzt ins Lumen vortritt, wie es von *Nemiloff* zuerst beschrieben wurde. Diese Sertolizellen sind im Stadium III noch nicht bzw. nur ganz geringgradig vermehrt. Das Wesentliche ist also das völlige Fehlen der Spermatocyten, die Auflösung der Riesenzellen und das Vorherrschen der noch nicht verminderten Spermatogonien. Das Zwischengewebe ist jetzt schon stärker vermehrt. Im weiter fortgeschrit-

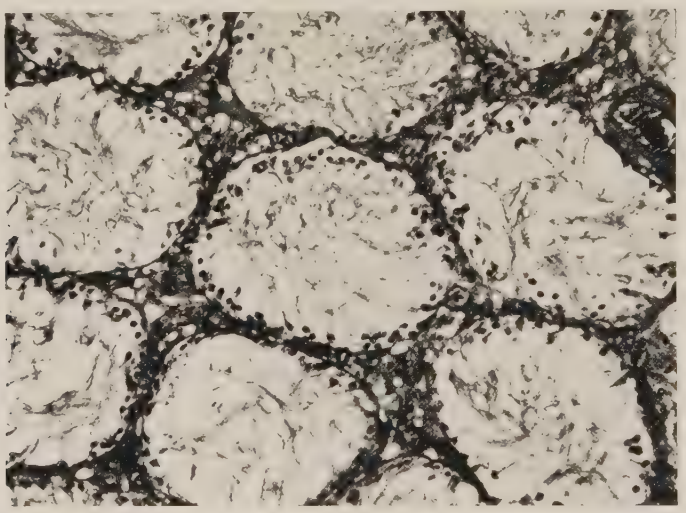

Abb. 4. Hoden. Spermatogonien-Stadium.

tenen Stadium III ist auch schon die Zahl der Spermatogonien deutlich herabgesetzt. Die Zellen liegen nur noch vereinzelt an der Peripherie der Kanälchen, sehen zum Teil stark degeneriert aus oder sie sind ins Lumen abgestossen. In diesen Kanälchen sind die Sertolizellen vermehrt.

Der Nebenhodenkopf ist leer, das Epithel ist regelmäßig. Im ganzen ist der Hoden makroskopisch stark verkleinert und von schwammiger Konsistenz. Diesen eben beschriebenen Zustand trifft man im 2. bis 3. Monat an.

Zu IV. Als letztes Stadium schliesst sich das Stadium IV oder das Sertolizellenstadium an.

In diesen Fällen fehlt jegliche Samenbildung, das samenbildende Epithel erweist sich bis auf eine einzige Zellart herabgesetzt, die *Rössle* als indifferente Hodenzellen bezeichnet. Diese Zellen bilden eine unregelmäßige, meist einzeilige Lage an der Peripherie der Kanälchen. Sie besitzen einen hellen bläschenförmigen Kern mit deutlichem Kernkörperchen, ihr Protoplasma verliert sich in Form von Fäden und Schlieren gegen die mehr oder weniger offene Lichtung

hin. Einzelne Zellen sind nicht abzugrenzen. Zwischen den fädigen Ausläufern oder auch im Lumen können noch verklumpte oder abgestossene Riesenformen

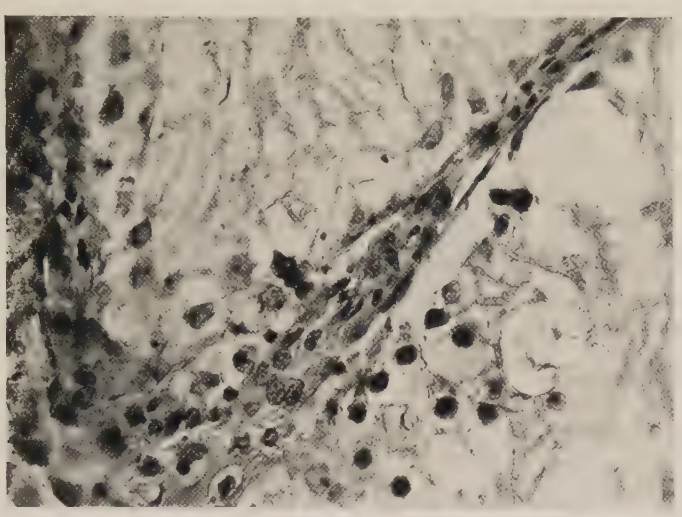

Abb. 5. Hoden. Sertolizellenstadium mit Resten von Spermatogonien.

entarteter Spermatocyten liegen, Restbestände der bereits zurückliegenden Stadien mittelschwerer Schädigung. Nicht selten sind auch noch einzelne dunkle

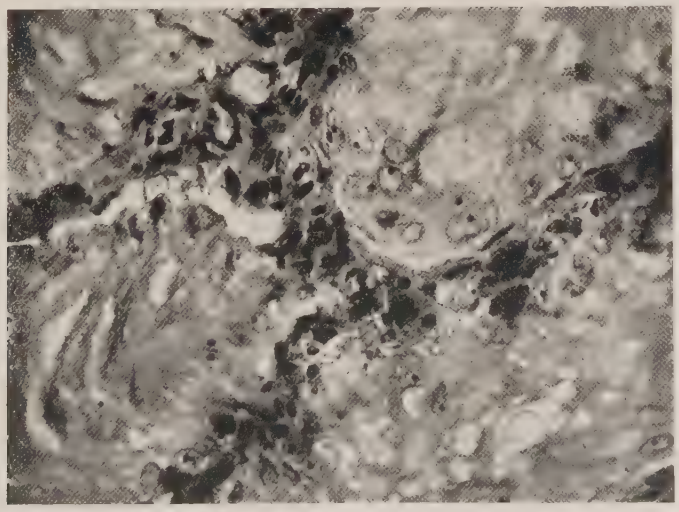

Abb. 6. Sertolizellenstadium mit degenerierten Zellresten.

Spermatogonienkerne zu erkennen, die in unregelmäßiger Zahl zwischen die indifferenten Zellen eingestreut sind. Die basale Zellzeile ist von groben Blasen und Fetttropfen durchsetzt. Eine völlige Entblössung, also auch das Fehlen der Sertolizellen habe ich niemals beobachtet (Abb. 5 und 6).

Diese eben erwähnten, von *Rössle* als indifferente Hodenzellen bezeichnete Zellformen erinnern in ihrer Struktur sehr an Sertolizellen. Sie sind in manchen Kanälchen sehr stark vermehrt. Aus den folgenden, im zweiten Teil der Arbeit beschriebenen Ergebnissen muss ich der Ansicht *Rössles* beipflichten, dass es sich hierbei tatsächlich um indifferente Hodenzellen handelt, wobei natürlich auf Grund ihrer Ähnlichkeit mit den Sertolizellen die Frage auftaucht, ob nicht überhaupt die Sertolizellen neben ihrer Stützfunktion auch als die ersten Vorstufen der generativen Zellen anzusprechen sind. Mir erscheint das auf Grund der im zweiten Teil der Arbeit beschriebenen Ergebnisse als sehr wahrscheinlich.

Darüber hinaus habe ich in meinen Versuchen auch bei längster Versuchsdauer (5 Monate) und schwerster Allgemeinschädigung der Tiere keine weitere Einbusse, keinen völligen Zellschwund im Hoden beobachtet. Auch die Versuche von *Maatz*, *Simmonds* und *Tiedje* haben niemals ein vollkommenes Verschwinden dieser Zellform ergeben, es sei denn, dass der Gewebstod eintritt. In keinem Fall ist es bis zu der an menschlichen Hoden beobachteten völligen Verödung der Kanälchen gekommen.

Das Zwischengewebe ist in diesen Fällen meist vermehrt, aufgequollen und mit hyalinen Massen durchsetzt, deren Ursprung nicht einwandfrei zu klären ist. Es kann sich dabei natürlich um Resorptionsprodukte handeln. Der Nebenhoden ist vollständig leer, das Epithel ist regelmäßig, die Lumina sind weit.

Makroskopisch sind die Hoden sehr stark verkleinert, geschrumpft und von spongiöser Beschaffenheit. Dieses Stadium besteht etwa zwischen dem 3. und 5. Monat. Selbstverständlich bestehen zwischen diesen Hauptstadien noch alle die Formen von Übergangsbildern, die mehr zu diesem oder jenem Stadium neigen.

B. Weibliche Tiere.

Die weiblichen Tiere wurden in derselben Weise wie die männlichen gehalten und ernährt. Von den Tieren wurden tägliche Abstriche aus der Vagina entnommen und untersucht. Der Zweck dieser Untersuchungen war, den Eintritt der Avitaminoseschädigung genau festzulegen. Geschlechtsreife Rattenweibchen zeichnen sich, wie bekannt, durch einen Genitalcyklus aus, der durch Vaginalabstriche genau kontrolliert werden kann. Diese Methode wird nach den amerikanischen Autoren *Allan-Doisy* Test genannt. Verfolgt man bei infantilen oder erwachsenen, normalen oder auch kastrierten Rattenweibchen die Vaginalabstriche, so kann man einige Zeit nach Beginn der Vitamin A-freien Ernährung Abstrichbilder sehen, die einen Daueröstrus vortäuschen. Die Vaginalabstriche zeigen dann zahlreiche oder überhaupt ausschliesslich verhornte Epithelzellen, wie sie im Höhepunkt der Brunst zu sehen sind und dieser Zustand bleibt, wenn die Ernährung sich nicht ändert, bis zum Tode bestehen. 1922 haben *Evans* und *Bishop* als erste diese Beobachtung gemacht, haben damals allerdings angenommen, dass durch Vitamin A-freie Ernährung der Follikelsprung verhindert und damit der Oestrus verlängert wird.

Erst *Hohlweg* und *Dohrn* war es 1930 vorbehalten, diese Erscheinung zu klären und einwandfrei darzulegen. In ihren Versuchen konnten sie feststellen, dass bei Vitamin A-frei ernährten Tieren nach einer gewissen Latenzzeit scheinbar östrale Veränderungen im Vaginalsekret auftreten. Das histologische Bild entsprach den Angaben von *Evans*, *Reis* und *Pereny*. Die beiden Autoren haben festgestellt, dass es sich hierbei nicht um einen Daueröstrus handelte, sondern um eine — *Kolpokeratose* — genannte Erkrankung der Vaginalschleimhaut infolge Vitamin A-Mangels handelte. *Wolbach* und *Howe* stellten fest, dass in den frühesten Anfängen der A-Avitaminose an zahlreichen Stellen der Schleimhaut kleine Schichtungskugeln aus platten Epithelzellen sich finden, die das normale Epithel abheben und unterminieren. Diese beiden Autoren haben schon früher bei Meerschweinchen und auch Ratten solche Verhornungserscheinungen an verschiedenen Schleimhäuten beschrieben. Nach Zufuhr von Vitamin A lässt sich die Kolpokeratose innerhalb weniger Tage zum Verschwinden bringen, wie ich es auch bei meinen Tieren beobachten konnte.

Dieser Kolpokeratosetest bietet die genauesten Anhaltspunkte dafür, zu welchem Zeitpunkt die ersten Anzeichen der Schädigung durch den Vitamin A-Mangel eintreten und zu welchem Zeitpunkt nach Aufhören der Vitamin A-freien und Wiedereinsetzen der normalen Ernährung wieder der normale Epithelersatz sich einstellt. Um daher Abweichungen und die ersten Zeichen des Nährschadens festzustellen, habe ich während des ersten Beobachtungsmonats zunächst den normalen Cyklus der einzelnen Ratten an Hand der Vaginalabstriche geprüft. Ich konnte ganz allgemein an Hand der Abstrichbilder beobachten, dass ungefähr 15—20 Tage nach Beginn der Vitamin A-freien Ernährung das Dauerschollenstadium eintritt und abgesehen davon, dass bisweilen einige Leukocyten neben den Schollen zu finden sind, bis zum Ende der Vitamin A-freien Ernährung oder bis zum Tode anhält. Das Dauerschollenstadium tritt dabei zu einem Zeitpunkt auf, wo ausser einer gewissen Fressunlust keine anderen Zeichen des Vitamin A-Mangels bemerkbar waren.

Die übrigen Zeichen der A-Avitaminose deckten sich mit denen der männlichen Tiere, so dass ich hier auf die Aufzählung und Schilderung verzichten kann.

An den Lungen, Magen, Nieren und Blase fanden sich fast dieselben Veränderungen wie bei den männlichen Tieren. Am Uterus und Vagina fand sich ebenfalls die typische Verhornung des Epithels. Die Drüsen in den Uterushörnern erschienen etwas atrophisch.

Die *Ovarien*, die in Stufenschnitten geschnitten wurden, boten jedoch kein von der Norm abweichendes Bild. Man sieht zahlreiche ältere und jüngere Corpora lutea neben zahlreichen in den verschiedensten Reifungsstadien begriffenen *Graffschen* Follikeln. Im Gegensatz zu den *Guggisbergschen* Befunden, der von einem Zugrundegehen der heranwachsenden Follikel mit Kernschwund und Abstossung der Zellen der Corona radiata spricht, habe ich bei keinem der Versuchstiere überhaupt eine Veränderung im Sinne der *Guggisbergschen* Befunde gesehen. Die *Graffschen* Follikel in den verschiedensten Stadien der Entwicklung waren stets vollkommen intakt. Desgleichen sieht man Primordialeier und atretische Follikel in üblichen Mengen. Veränderungen im Sinne einer Abstossung von Follikelepithel mit Untergang der Eizelle

habe ich lediglich bei einigen Tieren gefunden, die spontan gestorben waren und erst etwas später seziert wurden, so dass man annehmen kann, dass es sich bei diesen Befunden um postmortale Erscheinungen handelt.

Natürlich ist es möglich, dass bei viel länger dauernden Versuchen es doch zu einem Zugrundegehen heranwachsender Follikel kommen kann. Bei der Dauer meiner Versuche ist es aber anscheinend nicht möglich, eine Schädigung der Ovarien zu erreichen.

Der Grund für das Erhaltenbleiben der Eierstöcke ist wohl darin zu suchen, dass bei ihnen, im besonderen bei den Eizellen selbst, die Zellneubildung keine Rolle spielt. Das, was im Hoden durch den Mangel an Vitamin A geschädigt wird, ist offenbar der lebhafte Zellbildungsprozess. Zellen in lebhafter Regeneration und mitotischer Teilung sind offenbar viel empfindlicher als solche, deren Kern sich in Ruhe befindet. Warum allerdings auch die Follikelzellen keine Schäden aufweisen, lässt sich nicht sagen.

II.

Im zweiten Teil der Arbeit sollen nun die Regenerationsvorgänge in den durch den Vitamin A-Mangel geschädigten Hoden und Ovarien gezeigt werden.

A. Männliche Tiere.

Wie schon früher erwähnt, wurden fünf männliche Tiere, nachdem sie verschieden lang Vitamin A-frei ernährt worden waren, wieder auf die normale, in unserem Tierlaboratorium übliche Kost gesetzt. Ganz allgemein konnte man schon nach 2 Tagen eine auffällige Änderung im Allgemeinverhalten der Tiere feststellen. Die Tiere wurden lebhaft und interessiert. Die Teilnahmslosigkeit schwand. Es zeigte sich ein Heisshunger, der aber schon bald wieder dem normalen Nahrungsbedürfnis Platz machte. Das Fell wurde nach kurzer Zeit wieder glatt und glänzend, die schweren Veränderungen, besonders an den Augen, gingen zurück, wenn auch bei einigen Tieren eine Hornhauttrübung zurückblieb. Diese Tiere wurden dann in Abständen von je 1 Woche getötet und ihre Organe untersucht.

Versuchsprotokolle:

1. Rattenmännchen Nr. 17 Anfangsgewicht 100 g.

Beobachtungsdauer: 1 Monat. Vitamin A-freie Ernährung 2¾ Monate. Deutliche Avitaminose. 1 Woche normale Ernährung. Tötung. Sektion ergibt ausser Atrophie der Hoden keinen krankhaften Befund.

Abb. 7 *Hoden.* Histologisch: Volle Spermiogenese fehlt. Epithelbesatz aus Spermatogonien und Sertolizellen. In Spermatogonien zahlreiche Mitosen. Keine regressive Zellveränderung. Interstitium etwas verbreitert. Zahlreiche Zwischenzellen.

Schon nach der kurzen Zeit von 1 Woche sind offenbar Regenerationserscheinungen im Gange, die hier von den Spermatogonien ihren Ausgang nehmen. *Sertolizellen* ohne Kernteilungen.

2. Rattenmännchen Nr. 19 Anfangsgewicht 105 g.

Vitamin A-freie Ernährung 2½ Monate. Mäßige Avitaminose. 2 Wochen normale Ernährung. Tötung.

Sektion: Ausser Atrophie des Hodens kein krankhafter Befund. Die Kanälchenlumina sind noch auffallend weit und leer. Keine reifen Samenzellen. In den Randbezirken ganz regelmäßig angeordnete Spermatogonien, die schon zahlreiche Mitosen aufweisen. Die Sertolizellen nur wenig vermehrt. Mehr nach dem Zentrum zu sieht

man in vereinzelten Kanälchen schon typische Spermatocyten, die allerdings noch wenig zahlreich sind. Das ganze Bild ist einheitlich und regelmäßig. Das Interstitium ist noch verbreitert. Die Regeneration hat also weitere Fortschritte gemacht. Es ist

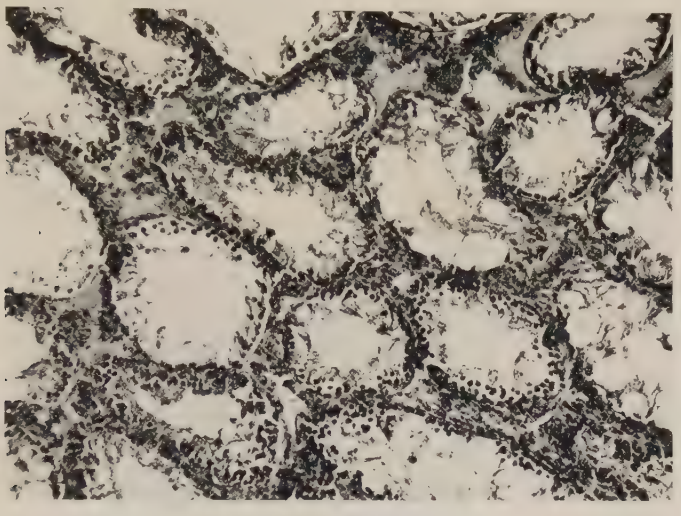

Abb. 7. Hoden. Beginnende Regeneration.

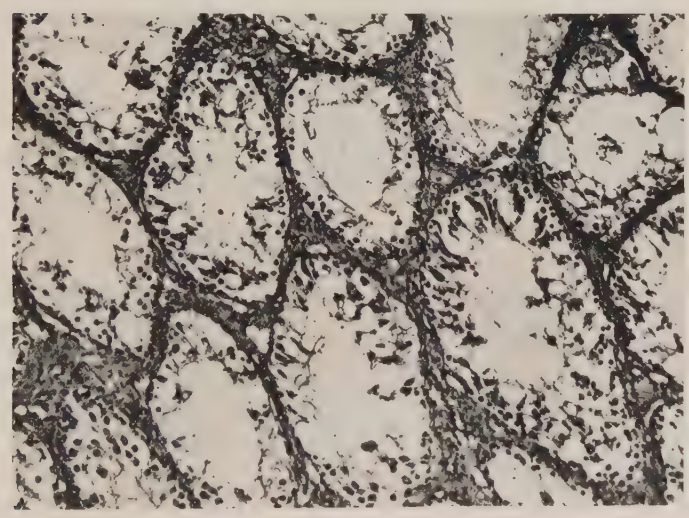

Abb. 8. Hoden. Fortschreitende Regeneration.

schon zur Bildung von Spermatocyten gekommen. Auch hier scheint die Regeneration im wesentlichen von den Spermatogonien auszugehen.

3. Rattenmännchen Nr. 20 Anfangsgewicht 95 g.

Beobachtungszeit von 1 Monat. Vitamin A-freie Ernährung 3½ Monate. Starke Avitaminose. 3 Wochen normale Ernährung. Tötung.

Sektion: An den Organen findet sich kein pathologischer Befund. Histologisch: (Abb. 8) *Hoden:* Tiere, die 3½ Monate lang Vitamin A-frei ernährt worden waren,

befinden sich im Übergang vom Spermatogonien- zum Sertolistadium. Im Vergleich dazu bieten die Hoden dieses Tieres, das anschliessend 3 Wochen wieder normal ernährt wurde, folgendes Bild: Die Kanälchen sind noch relativ weit und spärlich besiedelt, die faserige schlierige Substanz ist stark zurückgegangen. Reife Samenzellen fehlen aber noch ganz.

An der Peripherie der Kanälchen sieht man zahlreiche regelmäßig angeordnete Spermatogonien mit Mitosen. In den meisten Kanälchen finden sich mehr nach dem Zentrum zu grössere blasse Zellen, deren Kern leicht gekörnt erscheint. Die Zellgrenzen sind oft noch etwas unscharf. Dem Aussehen nach handelt es sich um junge Spermatocyten, die sich neben reifen Spermatocyten vorfinden. Die Zahl der Spermatocyten hat im Vergleich zu Tier 19 deutlich zugenommen. Wenn auch das Gesamtbild noch etwas dürftig aussieht, so ist doch hier ein ganz deutlicher Fortschritt in der Regene-

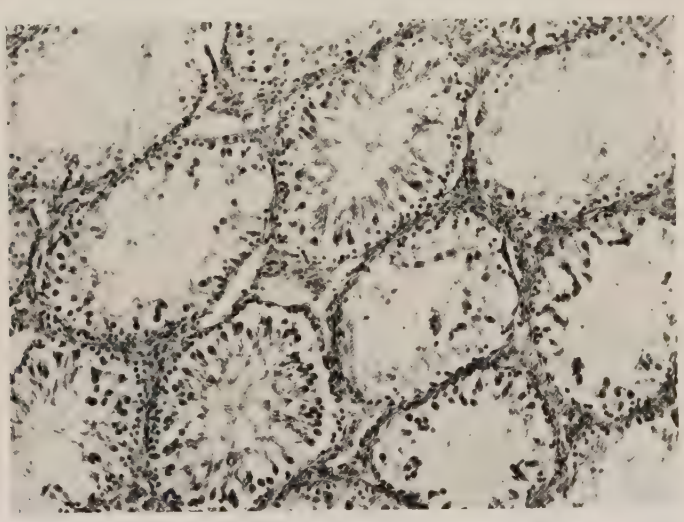

Abb. 9. Hoden. Weitfortgeschrittene Regeneration.

ration zu verzeichnen. Auffällig ist auch in diesen Regenerationsversuchen, dass die einzelnen Kanälchen ganz verschiedene Zustandbilder erkennen lassen, indem in den einen die Sertolizellen vorwiegen, in anderen ein fast reines Spermatogonienstadium besteht, wieder andere weitgehende Besiedlung mit Spermatocyten aufweisen. Ob es sich dabei um Folgen verschieden starker Schädigung oder verschieden starker Regenerationskraft handelt, ist schwer zu sagen. Wahrscheinlich ist, dass die Schädigung verschieden weit fortgeschritten war.

4. Rattenmännchen Nr. 21 Anfangsgewicht 95 g.

Vitamin A-freie Ernährung 4½ Monate. Starke Avitaminose. 4 Wochen normale Ernährung. Tötung.

Sektion: An den Organen kein Befund.

Histologisch: *Hoden:* Nach dem gesamten Zustand des Tieres und den schwersten Symptomen des Nährschadens, sowie nach der Dauer der Vitamin A-freien Ernährung kann man annehmen, dass sich die Hoden bei der Umstellung der Ernährung im Stadium der Sertolizellen befanden (vgl. Abb. 5 und 6). Die Hoden dieses Tieres, das im Anschluss an die 4½ Monate lange Vitamin A-freie Ernährung wieder 1 Monat lang normal ernährt wurde, bieten folgendes interessantes Bild (Abb. 9): Im grossen

und ganzen erscheinen die Kanälchen noch etwas weit, das Epithel zeigt noch nicht die volle Ausbildung, ist aber in den einzelnen Kanälchen von recht wechselnder Mächtigkeit. In allen Kanälchen sieht man regelmäßig angeordnete, meist mehrschichtig liegende Spermatogonien mit Mitosen, in den meisten Kanälchen Spermatocyten, in den am dichtesten besiedelten, aber schon Spermatiden und reife Samenzellen. Die Zahl der Sertolizellen ist bis auf die Norm zurückgegangen, das Zwischengewebe ist noch leicht vermehrt.

Zusammenfassend kann man hier sagen, dass die Regeneration teilweise bis zur Norm fortgeschritten ist.

Die Nebenhoden waren in allen Fällen leer, ihr Epithel war regelmäßig.

B. Weibliche Tiere.

Parallel mit den Versuchen an männlichen Ratten wurden vier weibliche Tiere, nachdem sie nach vorhergehender vier Wochen langer Beobachtungszeit verschieden lang Vitamin A-frei ernährt worden waren, wieder auf normale Ernährung gesetzt. Sowohl während der Beobachtungs- wie auch Versuchsperiode wurden täglich Vaginalabstriche vorgenommen und untersucht.

Auch diese Tiere wurden dann in Abständen von je 1 Woche getötet.

Da irgendwelche krankhaften Veränderungen an ihnen, und besonders an den Ovarien, nicht nachgewiesen werden konnten, kann auf die genauere Darstellung des Befundes verzichtet werden.

Zusammenfassung.

Auf Grund der oben geschilderten Befunde an den männlichen Tieren lässt sich zunächst das Eine ganz eindeutig sagen:

a) Die A-Avitaminose führt schon nach kurzer Dauer (Beginn etwa nach Ablauf des ersten Monats) zu einer Atrophie der Hoden, die im Laufe der nächsten Monate schliesslich soweit fortschreitet, dass vom gesamten Samenepithel in den Hodenkanälchen nur die Sertolizellen erhalten blieben, ein Verschwinden der Sertolizellen wurde nicht beobachtet. Zu einer vollständigen Verödung der Hodenkanälchen ist es nie gekommen.

b) Schon nach kurzer normaler Ernährung stellt sich eine Regeneration des Hodenepithels ein, die in wenigen Wochen Spermatocyten und Spermatiden hervorbringt und trotz hochgradiger Atrophie schon nach 1 Monat wieder Spermien entstehen liess. Mitosen wurden vor allem in den Spermatogonien beobachtet.

c) Auch in den Fällen, wo man auf Grund der Länge des Versuches und der Schwere der Krankheitserscheinungen annehmen musste, dass sich die Hoden im Zustand reiner Sertolizellen befanden, trat eine vollständige Regeneration ein. Es liegt daher nahe anzunehmen, dass diese Regeneration von den Sertolizellen ihren Ausgang genommen hat.

Mitosen wurden allerdings in den Sertolizellen nicht gefunden.

d) Die Ovarien zeigten bei Vitamin A-freier Ernährung keinerlei krankhafte Veränderungen.

Literaturverzeichnis.

Abderhalden: Arch. f. Physiol. **1919**, 175. — *Berg, R.:* Die Vitamine. Leipzig 1922. — Münch. med. Wschr. Ref. **1923**, 823. — *Brack:* Zbl. Path. 8, 48 (1930). — *Büchner, Siebert* und *Malloy:* Beitr. path. Anat. **81**, 391 (1928). — *die Biasi:* Virchows Arch. **1929**, 275. — *Borst:* Das pathol. Wachstum. In Achoff. Pathol. Anat. VII. Aufl., Bd. 1, S. 667 (1928). — *Conrad, Cambden* und *Lee:* Biochemic J. **29**, 2736 (1935). — *Cordes:* Virchows Arch. **151**, 402. — *Cox:* Beitr. path. Anat. **98**, 362. — *Eckstein:* Pflügers Arch. **201** 16 (1923). — *Evans:* Amer. J. Physiol. **90**, 77 (1933). — *Evans, Bishop, Sure:* Anat. Rec. **23**, Nr 1, 17 (1922). — *Funk, C.:* Erg. Physiol. **13**, 126 (1913). — *Funk:* Die Vitamine, ihre Bedeutung für die Physiologie und Pathologie. München: J. F. Bergmann 1924. — *Glanzmann:* Jahrb. Kinderheilk. **133**, 129 (1931). — *Goette:* Veröff. Kriegs- u. Konstitpath. **2**, H. 9, 5. — *Guggisberg:* Die Bedeutung der Vitamine für das Weib. Urban & Schwarzenberg 1935. — *Herzenberg, Archangelski* und *Gordon:* Z. f. Vitaminforsch. Ref. **4**, 149. — *Herxheimer* und *Hoffmann:* Dtsch. med. Wschr. **1908**. — *Hohlweg* und *Dohrn:* Z. exper. Med. **71**, 762 (1930). — *Kennedy:* Quart. J. exper. Physiol. **1926**. — *Klemola* und *Hohlweg:* Z. f. Vitaminforsch. **II/4**, 249 (1933). — *Klusmann* und *Simola:* Biochem. Z. **258**, 194 (1933). — *Kraus:* Z. f. Konstit.lehre **13**, H. 6, 779. — *Kraus:* Beitr. path. Anat. **80**, 658 (1928). — *Laubmann:* Klin. Wschr. **1933**, 1171. — *Maatz:* Zbl. Path. **59**, 243 (1933/34). — *Macomber:* J. amer. med. Assoc. **80**, 978 (192). — *Manville:* Ann. int. Med. Mai 1925. — Zbl. inn. Med. Ref. **46**, 936 (1925). — *Mason:* J. of exper. Zool. **45**, 159 (1926). — *Matill:* Amer. J. Physiol. **79**, 305 (1927). — *Maximoff:* Beitr. path. Anat. **26** (1899). — *Meyerstein:* Virchows Arch. **239**, 380 (1922). — *Mitzkewitsch:* Biol. J. **1933**. — *Moll, Domagk, Laqueur:* Klin. Wschr. **12**, I, 465 (1933). — *Nakajahashi, Shigemi:* Pathol. anat. Untersuchungen an den Genitalien junger, bei Faktor A-Mangel ernährter Ratten. Inaug.-Diss. Bern 1924. — *Nemiloff:* Virchows Arch. **276** (1930). — *Neuweiler:* Z. Geburtsh. **94**, 28. — *Osborne* und *Mendel:* J. of biol. Chem. **45**, 277 (1921). — *Reis* und *Pereny:* Endokrinol. **1**, 411 (1928). — *Rössle* und *Zahler:* Virchows Arch. **302**, 2./3. Heft, 251. — *Sakai* und *Fujimaki:* Zitiert nach Guggisberg: Bedeutung der Vitamine für das Weib. Halban-Seitz VIII, 3. Teil, 1773. — *Saiki:* Die pathol. anat. Veränderungen an den Genitalien Vit. A-frei ernährter junger Ratten. Inaug.-Diss. Bern 1923. — *Shermann* und *Macleod:* J. amer. chem. Soc. **47**, 1925. — *Simmonds:* Verh. dtsch. path. Ges. 1921. — *Simnitzky:* Virchows Arch. **261**, 265 (1926). — *Stieve:* Anat. Anz. **52**. — Z. mikrosk.-anat. Forsch. **2**, 3/4. — *Takahajashi:* Pflügers Arch. **1922**, 193. — *Tiedje:* Dtsch. med. Wschr. **13**, 352 (1921). — *Wolbach* und *Howe:* J. of exper. Med. **42**, 763 (1925). — *Yamasaki:* Virchows Arch. **245**, 513 (1923).

Printed in Germany.

Lebenslauf

Ich, Hieronymus Hermann Küttner, bin geboren am 4. Mai 1908 in St. Petersburg als Sohn des Frauenarztes und damaligen Direktors des deutschen Frauenhospitals in St. Petersburg, Dr. med. Oskar von Küttner und seiner Ehefrau Marie von Küttner geb. von Bagh. Bei Ausbruch der Revolution in Rußland verließen wir 1917 Petersburg und siedelten zunächst nach Finnland und im Oktober 1918 nach Breslau über. Hier besuchte ich das König-Wilhelm-Gymnasium und das Realgymnasium am Zwinger. 1929 bestand ich die Reifeprüfung am Realgymnasium in Lüben in Schlesien. Ich studierte zunächst an der Fakultät für Bauwesen an der Technischen Hochschule in München. 1931 ging ich zum Studium der Medizin über und ließ mich an der Universität Breslau immatrikulieren. Da ich 2 Semester meines früheren Studiums auf das Studium der Medizin angerechnet bekam, konnte ich 1933 die ärztliche Vorprüfung und 1936 das medizinische Staatsexamen ablegen. Als Medizinalpraktikant war ich an der Medizinischen Universitätsklinik in Rostock, am Städtischen Krankenhaus in Cottbus und am Pathologischen Institut der Universität Breslau tätig. Nach Ableistung des Medizinalpraktikantenjahres arbeitete ich zunächst im Pathologischen Institut der Universität Breslau. Seit November 1938 bin ich Assistenzarzt auf der chirurgischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses in Cottbus.

Ich bin arischer Abstammung und deutscher Staatsbürger.